



(19) SU⁽¹¹⁾ 1 415 725⁽¹³⁾ A1

(51) МПК⁶ C 07 D 413/12, A 61 K 31/415

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ ПО
ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ
СССР

(21), (22) Заявка: 4181259/04, 17.11.1986

(46) Дата публикации: 10.10.1996

(56) Ссылки: Авторское свидетельство СССР N
1170760, кл. C 07 D 413/12, 1984.

(72) Изобретатель: Виноградов В.М.,
Томчин А.Б., Спивакова Р.П., Катков В.Ф.

(54) ДИГИДРОХЛОРИД 4-(4'-МЕТОКСИФЕНИЛ)-2-МОРФОЛИНОЭТИЛТИО-5-ФЕНИЛИМИДАЗОЛА,
ПОВЫШАЮЩИЙ ФИЗИЧЕСКУЮ ВЫНОСЛИВОСТЬ

(57)
Изобретение касается замещенных
имидазола, в частности дигидрохлорида
4-(4'-метоксифенил)-2-морфолиноэтилтио-5-ф
енилимидазола (ФИМ), который обладает
способностью повышать выносливость. Цель
- создание новых более активных веществ
указанного класса. Синтез ФИМ ведут
реакцией
2-меркапто-4-(4'-метоксифенил)-5-фенилимид

азола с гидробромидом
2-морфолиноэтилбромида в присутствии
избытка щелочи с последующим переводом
полученного основания в гидрохлорид
обработкой HCl. Выход 92%; т.пл. 155°C;
брутто-ф-ла $C_{22}H_{29}Cl_2N_3O_3S$. ФИМ
обеспечивает лучшую выносливость при беге
в сравнении с контролем через 24 ч до 188%,
токсичность LD₅₀ 575 мг/кг. 1 табл.

SU 1 415 725 A1

SU 1 415 725 A1



(19) **SU** ⁽¹¹⁾ **1 415 725** ⁽¹³⁾ **A1**

(51) Int. Cl.⁶ **C 07 D 413/12, A 61 K 31/415**

STATE COMMITTEE
FOR INVENTIONS AND DISCOVERIES

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 4181259/04, 17.11.1986

(46) Date of publication: 10.10.1996

(72) Inventor: Vinogradov V.M.,
Tomchin A.B., Spivakova R.P., Katkov V.F.

(54) 4-(4'-METHOXYPHENYL)-2-MORPHOLINOETHYLTHIO-5-PHENYLIMIDAZOLE DIHYDROCHLORIDE
ENHANCING PHYSICAL RESISTANCE

(57) Abstract:

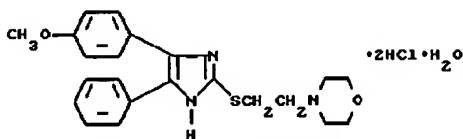
FIELD: organic chemistry, imidazole derivatives. SUBSTANCE: product: 4-(4'-methoxyphenyl)-2-morpholinoethylthio-5-phenylimidazole. Synthesis is carried out by reaction of 2-mercapto-4-(4'-methoxyphenyl)-5-phenylimidazole with 2-morpholinoethyl bromide hydrobromide followed by conversion of

obtained base to hydrochloride by treatment with HCl. Yield is 92%, m. p. is 155 C, empirical formula is $C_{22}H_{29}Cl_2N_3O_3S$. Synthesized compound provides the best resistance at run as compared with control after 24 hr to 188%, toxicity $LD_{50} = 575$ mg/kg. EFFECT: synthesis of new substances showing enhanced activity. 1 tbl

S U 1 4 1 5 7 2 5 A 1

S U 1 4 1 5 7 2 5 A 1

Изобретение относится к новому производному имидазола, конкретно к дигидрохлориду 4-(4'-метоксифенил)-2-морфолиноэтилтио-5-фенилимидазола формулы I



повышающему физическую выносливость.

Цель изобретения получение нового соединения в ряду имидазола, обладающего улучшенной способностью повышать физическую выносливость.

Пример. Смешивают 65 г 4-метоксибензоина, 61,3 г роданида аммония и 536 мл очищенного от перекисей диоксана и кипятят с обратным холодильником 5 ч. При этом все вещество переходит в раствор. Оставляют на ночь, выпадает обильный белый осадок. Фильтруют, осадок промывают диоксаном (3x25 мл), эфиром (2x50 мл) и сушат при 80°C. Получают 77 г 2-меркапто-4-(4'-метоксифенил)-5-фенилимидазола, чуть желтоватые кристаллы, т. пл. 259 °C. Вещество очищают перекристаллизацией из 485 мл н-бутилового спирта, промывают бутиловым спиртом (2x30 мл), эфиром (3x50 мл), сушат при 80°C и получают 67,2 г очищенного вещества в виде мелких белых кристаллов, т. пл. 260°C (разложение). Вещество однородно по данным ТСХ на силуфол, растворитель для нанесения спирт, подвижный растворитель - этилацетат-гептан, 2,5:1 (объемы), R_f 0,66, ярко-голубое пятно в УФ-свете. К раствору 31,93 г (0,113 моль) меркаптопроизводного в 360 мл 1 н. водного раствора едкого натра и 280 мл спирта при перемешивании прибавляют по каплям раствор 43,4 г (0,154 моль) гидробромида

2-морфолиноэтилбромид в 120 мл воды. При этом первоначальная желтая окраска раствора исчезает, раствор мутнеет. Перемешивают еще 5 мин и оставляют на ночь. Продукт реакции выделяется в виде тяжелого бесцветного масла. Верхний слой удаляют декантацией, прибавляют 90 мл эфира и при перемешивании добавляют по каплям 20 мл концентрированной соляной кислоты. Раствор удаляют декантацией, к маслообразному гидрохлориду прибавляют 225 мл эфира, перемешивают и выдерживают в холодильнике 2 ч. При этом вещество кристаллизуется. Фильтруют, осадок промывают охлажденным до 5°C эфиром (2x15 мл) и сушат в вакууме над фосфорным ангидридом. Получают 20,8 г предлагаемого соединения. Вещество очищают двукратной перекристаллизацией из смеси бутилового спирта с гексаном, 10:1 (объемы) (10,9 мл/г, выход при одной перекристаллизации 92%) и сушат на воздухе. Получают очищенное предлагаемое соединение в виде белых кристаллов, однородных по данным ТСХ, т. пл. 155°C (в запаянном капилляре). Вещество растворимо в воде, устойчиво при хранении, не гигроскопично.

Условия ТСХ: адсорбент силуфол УФ-254,

растворитель для нанесения - спирт, подвижный растворитель хлороформ-спирт-концентрированный водный аммиак, 30:3:0,1 (объемы), R_f 0,62, ярко-голубое пятно в УФ-свете.

Строение вещества подтверждается данными УФ-спектра, потенциометрического титрования щелочью и элементного анализа.

УФ-спектр в воде, λ_{макс}, нм (lgE): 195 (4,690), 233 (4,182), 276 (4,284).

Положение длинноволновой полосы характерно для 2-аминоалкилтиопроизводных 4,5-дифенилимидазола.

Найдено Э 247 (потенциометрическое титрование щелочью в 70%-ном водном спирте). Вычислено: Э 243,2.

Найдено, С 53,95, 54,06; Н 5,68, 5,81; Cl 14,13, 14,34; N 8,28, 8,32; S 6,85, 6,91. С₂₂H₂₉Cl₂N₃O₃S

Вычислено, С 54,32; Н 6,01; Cl 14,58; N 8,64; S 6,59.

Исследование влияния дигидрохлорида 4-(4'-метоксифенил)-2-морфолиноэтилтио-5-фенилимидазола (препарат N 484) на физическую выносливость.

Опыты по изучению влияния препарата N 484 на физическую выносливость выполнены на крысах-самцах массой 140-180 г. В качестве модели физической работы использовался бег крыс на третбане до "отказа", несмотря на электростимуляцию.

После физической нагрузки животные отдыхали в течение 3 сут (считается, что за это время полностью происходит восстановление работоспособности), затем им вводят препарат и они вновь совершают бег на третбане через 1, 2, 24 ч и после введения соединения. Вещество вводили внутривенно, однократно в оптимальной дозе 40 мг/кг массы. Контрольные животные выполняли ту же нагрузку, что и опытные крысы, но получали физиологический раствор.

Сравнивали продолжительность бега до и после введения препарата, а также продолжительность бега контрольных крыс. По всем параметрам соединение N 484 сравнивали с аналогом дигидробромидом 2-(2-морфолиноэтилтио)-бензимидазола (препарат N 471).

Результаты опытов представлены в таблице.

Из представленных данных следует, что соединение N 484 достоверно увеличивает длительность бега на третбане "до отказа" при предварительном введении через 2 ч и в отставленные сроки через 24 ч, причем по приросту работоспособности в поздние сроки и эффекту ее увеличения во времени предлагаемое соединение превосходит аналог препарат N 471.

Острую токсичность препарата N 484 определяли на мышах. Препарат вводили внутривенно. Найдено, что ЛД₅₀ равно 575 мг/кг массы животного. Это указывает на относительную низкую токсичность изучаемого вещества и достаточную терапевтическую широту.

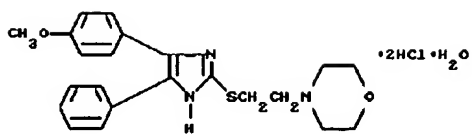
Формула изобретения:

Дигидрохлорид 4-(4'-метоксифенил)-2-морфолиноэтилтио-5-фенилимидазола формулы

SU 1415725 A1

SU 1415725 A1

S U 1 4 1 5 7 2 5 A 1



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

4

повышающий физическую выносливость.

S U 1 4 1 5 7 2 5 A 1

Соединение	Прирост продолжительности бега на третбане, % к исходному (принятому за 100%), через вре-		
	мя, ч		
	1	2	24
Препарат № 484	160*	180*	188*
Препарат № 471	185*	150*	150*

* Отличия от контроля достоверны при $P \leq 0,05$.

S U 1 4 1 5 7 2 5 A 1

S U 1 4 1 5 7 2 5 A 1